

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-166832

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 37/30
9/10

識別記号

3 0 7

庁内整理番号

8615-4C
U-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)7月11日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全7頁)

⑮ 発明の名称 鼻用溶液

⑯ 特 願 昭62-323061

⑰ 出 願 昭62(1987)12月22日

優先権主張 ⑱ 1986年12月23日 ⑲ スイス(CH) ⑳ 05200/86-3

⑳ 発 明 者 レ オ ゲ ラ ー スイス国, 4125 リーヘン, ルドルフバツカーナゲル-シ
ユトラーセ 14
㉑ 発 明 者 ベーター グランツマ スイス国, 4053 バーゼル, ヨツト, ヨツト, バルマーシ
ン ユトラーセ 7
㉒ 出 願 人 チバーガイギー アク スイス国, 4002 バーゼル, クリベツクシユトラーセ
チエンゲゼルシャフト 141
㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

鼻用溶液

2. 特許請求の範囲

1. 医薬組成物であつて、

a) 治療的に有効な量のヒトカルシトニン又はその誘導体、

b) 粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び

c) 任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含むキャリアー水性液を含んで成り、そして凍結乾燥されたヒトカルシトニン又はその誘導体、粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含む水性ビークルを、いづれかの順序で、同時に又は連続的に混合することによって得られる医薬組成物。

2. a) 治療的に有効な量の合成ヒトカルシトニン、

b) 約0.8~4重量%のメチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース〔平均重合度(DP):約200~1000, 平均モル置換度

(MS):約1.4~2.0〕及びc) 等張成分を含むキャリアー水性液を含んで成る特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

3. a) 治療的に有効な量の合成ヒトカルシトニン、

b) 約1.0~3.0重量%のメチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース(DP:約200~1000, MS:約1.4~2.0)及び

c) 等張成分を含むキャリアー水性液を含んで成る特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

4. a) 治療的に有効な量のヒトカルシトニン又はその誘導体、

b) 粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び

c) 任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含むキャリアー水性液を含んで成り、そして凍結乾燥されたヒトカルシトニン又はその誘導体、粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含む水性ビークルを、いづれかの順序で、同時に又は連続的に混合することによって得られる医薬組成物の調製のた

めの凍結乾燥された薬物製剤。

5. カルシトニンの鼻からの投与のために水溶液の形で存在する特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

6. カルシトニンを含む水溶液の形で医薬組成物を調製するための方法であって、

a) 治療的に有効な量のヒトカルシトニン又はその誘導体、

b) 粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び

c) 任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含むキャリアー水性液を、それ自体既知の方法で及びいづれかの順序で、同時に又は連続的に混合することを含んで成る方法。

7. 鼻への投与のための医薬組成物の調製のために治療的に有効な量のカルシトニン又はその誘導体の使用。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、ヒトカルシトニンを投与するために水溶液の形で医薬組成物、該医薬組成物の調製

問題の局面を有する。従って、効果的な治療を可能にする薬物の生物利用可能性を伴って、容易に扱いやすい自己投薬の形を患者に提供するより便利な投与形のための必要性が存在する。

カルシトニンの投与のための鼻の調製物、たとえば点滴薬及び噴霧薬は、ドイツ特許出願公開第3335086号に開示されている。しかしながら、鼻への投与のための点滴薬及び噴霧薬の欠点は、これらの流体が鼻腔からすばやく流れ出ることである。

アメリカ特許第4294829号明細書においては、点滴薬又は噴霧薬を用いる代わりに、メチルセルロースを含む粉末性組成物の形で鼻にカルシトニンを投与する考案が作成されている。しかしながら、鼻への粉末の投与は、粘膜の乾燥を引き起こす刺激のために、通常不適切である。さらに、たとえば噴霧アプリケーションにより鼻腔に粉末を投与する場合、投与量が十分に調整され得ない。

公開された日本特許出願昭和61年-126014

法及びその使用に関する。

(従来の技術)

生物学的に活性の副甲状腺ホルモン及びそれらの構造体のグループに属するカルシトニンは、種々の活性を有する長いポリペプチド鎖である。いくつかのカルシトニン、たとえばヒト、サケ及びワナギカルシトニンは合成的に調製され得、商業的に入手可能であり、そして種々の疾病、たとえばパゲット(Paget)病、高カルシウム血症又は骨粗しょう症の治療のために広く使用される。

カルシトニンの腸内投与のための投与形(また他のポリペプチド、たとえばインシュリンのための投与形のように)は、問題を提起する。たとえば、カルシトニンは急速に分解され、そして体液によってゆっくり吸収される。この理由のために、非経口投与のための投与形のみがそのような薬物のために使用されて来た。特に筋肉内又は静脈内投与される場合、自己投薬のためのそれらの適合性が単に制限されるので、これらの投与形はまた、

号は膨潤可能ポリマーとしてヒドロキシプロピルセルロースを含む、カルシトニン、たとえばサケカルシトニンの粘性水溶液を開示する。ヒトカルシトニンを用いる場合、ヒドロキシプロピルセルロースの溶液にカルシトニンを添加することによって得られた溶液は満足のゆくものではない。

Helvotien Chimien Acta, 第53巻, Page. 8(1980), 頁225, 2135~2150ページ(特に2141~2142ページ)において、P.Sloborなどは、水溶液におけるヒトカルシトニンの付随物、特に原線維の形成を記載する。そのような付随物は、ヒトカルシトニンの吸収能力を減じる。

避くべきことには、原線維の形成が、ヒトカルシトニンを凍結乾燥せしめ、そして水溶液中にその凍結乾燥された薬物を溶解することによって避けられ得、そして容易な投与可能量でのカルシトニンの鼻への投与のために水溶液の形で医薬組成物を調製することが可能であることが見出された。前記医薬組成物は、a) 治療的に有効な量のヒトカ

ルシトニン又はその誘導体、b) 粘性を増強する膨潤可能なポリマー及び c) 任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含むキャリアー水性液を含んで成る。

本明細書に使用される一般用語は次の好ましい意味を有する。

有機性ラジカル又は基、たとえば低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及び同様のものを限定するために使用される用語“低級”とは、特に定義されないかぎり、そのような有機性ラジカル又は基は、7個までの、好ましくは4個(4個を含む)までの炭素原子を含むことを示唆する。

用語“ヒトカルシトニン”とは、この説明の文脈において広い意味で使用され、そして *Hol. Chim. Acta*, 第53巻, *loc. cit.*, に記載されているような天然ヒトカルシトニン(合成的にもまた得ることができる)のみならず、また医藥的に許容される誘導体及びその類似体、たとえば天然の化合物中に存在する1又はそれよりも多くのアミノ酸基が置換され又はN-又はC-末端基

におけるグリコール単位当りの低級アルコキシ基の数を示す。

平均重合度(DP)はまた平均値であり、そしてセルロースポリマー中におけるグリコール単位の平均数を示す。

セルロースの低級アルキルエーテルの典型的な例として、セルロース鎖を形成するグリコース単位のヒドロキシメチル基(一次水酸基)で及び場合によっては第2及び第3番目の二次水酸基でC₁~C₄のアルキル基、好ましくはメチル又はエチル基によって又は置換されたC₁~C₄のアルキル基、たとえば2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシ- α -プロピル、カルボキシメチル又は2-カルボキシエチル基によって置換されるセルロース誘導体を挙げることができる。

適切なセルロースの低級アルキルエーテルは、好ましくはグリコース単位のヒドロキシメチル基(一次水酸基)で前記C₁~C₄のアルキル基又は置換されたC₁~C₄のアルキル基によって置換され、そして第2及び場合によっては第3の二次水

が構造的に変性されているものも包含する予定である。

ヒトカルシトニンは、遊離形で又は医藥的に許容される酸付加塩の形で存在することができる。そのような酸付加塩は既知であり、そしてそれらの活性及び相溶性は遊離形のものに匹敵する。典型的なそれらの適切な酸付加塩は塩酸塩又は酢酸塩である。

典型的な粘性増強性膨潤性ポリマーは、親水性の一部エーテル化されたセルロース誘導体並びに親水性ポリアクリレート、ポリメチルアクリレート、ポリエチレングリコール又はポリビニルアルコールもしくはこれらのポリマーの混合物である。

親水性の、一部エーテル化されたセルロース誘導体は、たとえば1~3の平均モル置換度(MS)及び約100~5000の平均重合度を有する、セルロースの低級アルキルエーテルである。

置換度は、グリコール単位当りのアルコキシ基によって置換される水酸基の数を示す。平均モル置換度(MS)は平均値であり、そしてポリマー中に

酸基でメチル又はエチル基によって置換されるセルロース誘導体である。

特に好ましいセルロースの低級アルキルエーテルは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース(たとえばナトリウム塩のような塩形で)又はカルボキシメチルメチルセルロース(また、たとえばナトリウム塩のような塩形で)である。

好ましいセルロースの低級アルキルエーテルは次のものである: メチルセルロース(DP: 約200~1000, MS: 約1.4~2.0)、ヒドロキシエチルセルロース(DP: 約120~1200, MS: 約1.2~2.5)、ヒドロキシプロピルセルロース(DP: 約200~3000, MS: 約1.0~3.0)及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(DP: 約200~1000)。

MS: 約1.4~2.0)。

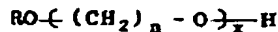
粘度増強性膨潤可能性ポリマーとして使用される親水性ポリアクリレートは、約 $8.6 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$ の平均分子量を有する。そのポリアクリル酸鎖は、短い側鎖を担持し、それによって個々の市販形は、異なった分子量の他に異なる。たとえば水酸化ナトリウム希釈水溶液により中和され、そして登録された商標 Carbopol® (Goodrich)、たとえば Carbopol 934 P 又は Carbopol 940 として売られているポリアクリル酸誘導体を使用することが好ましい。

適切なポリメタクリレートはまた、膨潤性であり、そして 1.0×10^6 よりも重い平均分子量を有する。好ましくは、適切な市販形は、Eudragit® 型、たとえば Eudragit L 又は Eudragit S (Rohm GmbH) のメタクリル酸及びメタクリレートのポリマーである。

適切なポリエチレングリコールは、約400~600の平均分子量を有する。医薬性質を有する市販形は、好ましくは、たとえばポリエチレング

リコールを水性ビークルとして使用することが好ましい。

水性ビークルはまた、さらに医薬的に許容される賦形剤、たとえば防腐剤、たとえば塩化ベンズアルコニウム、流動性を改良するための界面活性剤、好ましくは下記の式：



(式中、ROは、高級アルコール、たとえばラウリル又はセチルアルコールの、アルキルアルコールの、又はステロール、たとえばラノステロール、ジヒドロコレステロール又はコレステロールの疎水性ラジカルであり)で表わされる高級アルコールのポリオキシアルキレンエーテル及び複数のそのようなエーテルの混合物の群から選択された非イオン性界面活性剤を含むことができる。好ましいポリオキシアルキレンエーテルは、疎水性基を担持するポリオキシエチレン及びポリオキシプロピレンエーテル(すなわち上記式中のnが2又は3である場合)、最っとも好ましくはラウリルエ

リコール、たとえば Lutrol® (BASF)、Polydiol®, Polywachs® (Huls), Polyglycol®, Lanogen® (Hoechst), Carbowax® (Union Carbide), Pluracol (Wyandotte) 又は Tetronic® (Kuhlmann) である。

適切なポリビニルアルコールは、約28,000~40,000の平均分子量を有し、そして Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (Hager's Handbook of Pharmaceutical Practice), Springer Verlag, 第Ⅷa巻、833~834 ページに記載されている特性及び品質を、この後 "Hager" として言及する。

キャリアー水性液は好ましくは、等張成分、たとえばイオン性等張成分、たとえば塩化ナトリウム、又は非イオン性等張成分、たとえばソルビトール、マンニトール又はグリコース(ビルダー)を含みそして通常の濃度で等張溶液を調製するために使用され、そして Hager, 第Ⅷa巻、225~239 ページに規定されている。カルシウムを含まない等張塩化ナトリウム溶液又はソルビトール

エーテル、セチルエーテル及びコレステロールポリオキシエチレンエーテル及びコレステロールポリオキシプロピレンエーテル並びに複数のそのようなエーテルの混合物である。

これらの上記エーテルの末端ラジカルでの水酸基は、たとえば脂肪族カルボン酸、たとえば酢酸のアシルラジカルにより、一部又は完全にアシル化され得る。

好ましいポリエーテルは、約10:20、特に約12:16の親水性:親油性比(HLB値)を有する。

特に好ましいポリエーテルは、4~75、好ましくは8~30及び最っとも好ましくは16~26のポリオキシアルキレン成分(上記式の〔〕のセグメント)^の反復単位の平均値を有する。そのポリエーテルは既知方法によって得ることができる。そのような生成物は、商業的に入手可能であり、そしてたとえば登録された商標 Solulan® とし
て Amerchol から、登録された商標 Emulox®, Brij® 及び Laureth® とし
て Kao Soap, ICI 及

びAtlasから、及び登録された商標Cetomacrogol[®]としてCrodaから売られている。

さらに、特に好ましい界面活性剤は、脂肪酸ポリヒドロキシアルコールエステル型、たとえばソルビタンモノラウレート、モノオレエート、モノステアレート又はモノパルミテート、ソルビタントリステアレート又はトリオレエート、ポリオキシエチレンの付加物、及び脂肪酸ポリヒドロキシアルコールエステル、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、モノオレエート、モノステアレート、モノパルミテート、トリステアレート又はトリオレエート、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、たとえばポリオキシエチルステアレート、ポリエチレングリコール400ステアレート、ポリエチレングリコール2000ステアレート、特にPluronic[®]型(Wyandotte)の酸化エチレン/酸化プロピレンブロックポリマーの非イオン性界面活性剤である。

キャリアー水性液は、なおさらに医薬的に許容される賦形剤、たとえば芳香を改良するための必

須油、たとえばメンソール、流動性を改良するためのパラフィン又はグリセロール、味を改良するための糖及び/又は甘味剤、芳香剤及び同様のものを含む。

医薬組成物の鼻への適用は、患者によるヒトカルシトニンの気楽且つ単純な自己投与を可能にし、その結果、付き添いの医者による従来の非経口投与が不要になる。

その医薬組成物は、活性薬物の投与の部位で良好な適合性及び長時間の作用を有する。その水溶液の高粘性は、粘膜に対して延長された滞留時間及び従って特に薬物の良好な吸収性をもたらす。

鼻への適用のための水溶液は、温血動物(ヒト及び動物)の血液中の血漿カルシウム及び血漿ホスフェートレベルを下げ、そして従って、高カルシウム血症又は骨の疾病、たとえばパケット病又は骨粗しょう症を治療するために使用され得る。

投与されるべきヒトカルシトニンの投与量及び医薬組成物中における薬物の濃度は、治療されるべき疾病及び患者の状態に依存する。

ヒトカルシトニンの吸収性(血液の血漿濃度として決定され得る)は、驚くべきことには、鼻への投与の後、高い。それは、筋肉内注射の後、測定された吸収性よりも高い値に達することができ、その投与される量は、筋肉内投与のために従来使用されて来た既知投与量の倍量である。

今までのところ、約5mgの活性薬物の個々の用量が、皮下又は筋肉内にヒトカルシトニンを注射する場合、1日約1回、1週当り3回投与されて来た。本発明による鼻への投与は、1日約1回、1週当り3回の頻度で、約1.0~10.0mgの投与量を、治療の期間にわたって必要とするであろう。上記量は、1回の適用で投与され得る。すなわち、治療の間、1.0~10.0mgのカルシトニンの個々の用量が、鼻に投与される。他方、これらの量はまた、1日当り2~4回に分けた量でも投与され得る。鼻への投与のための組成物の合計体積は、好ましくは約0.1~0.5mlである。

本発明は、好ましくは、合成ヒトカルシトニンの鼻への投与のための水溶液(該溶液は約20~

~300 mPa·s(25℃)の粘度範囲を有する)の形で医薬組成物に関する。前記医薬組成物は、好ましくは、a)治療的に有効な量の合成ヒトカルシトニン、b)約0.2~3.0重量%のメチルセルローズ又はヒドロキシプロピルメチルセルローズ(DP:約200~1000;MS:約1.4~2.0)及びc)等張成分を含むキャリアー水性液を含んで成る。

本発明は、好ましくは、合成ヒトカルシトニンの鼻への投与のための水溶液(該溶液は約20~100 mPa·s(25℃)の粘度範囲を有する)の形で医薬組成物に関する。前記医薬組成物は、好ましくはa)治療的に有効な量の合成ヒトカルシトニン、b)約0.5~1.0重量%のメチルセルローズ又はヒドロキシプロピルメチルセルローズ(DP:約200~1000、MS:約1.4~2.0)及びc)等張成分を含むキャリアー水性液を含んで成る。

本発明はまた、カルシトニンを含む水溶液の形で医薬組成物の調製方法にも関し、ここで該方

法は、a) 治療的に有効な量の凍結乾燥されたヒトカルシトニン又はその誘導体、b) 粘性を増強する膨潤可能なポリマー、及びc) 任意の等張成分及び/又は追加の賦形剤を含むキャリアー水性液を、それ自体既知の方法で及びいづれかの順序で、同時に又は連続的に混合することを含んで成る。

前記方法の好ましい原料は、非イオン性等張成分(ビルダー)、たとえばマンニトールの必要量とカルシトニンとを蒸留水中に溶解し、希釈された水酸化ナトリウム水溶液によりその溶液のpHを約4~6に調整し、殺菌条件下でその溶液を伊過し、そして続いてその殺菌溶液を凍結乾燥せしめることによって、凍結乾燥されたヒトカルシトニンを調製することを含んで成る。その凍結乾燥されたカルシトニンは、膨潤性ポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース又はメチルセルロースを含む溶液(粘性)に添加され、そしてさらに任意の等張成分、たとえばソルビトール及び防腐剤、たとえば塩化ベンズアルコニウムを添加し、そしてそれらを溶解する。次に、患者は、

浸透性塩、界面活性剤及び他のアジュバンドの添加によって、膨潤性ポリマーを含む溶液の粘度値を変えることができる。一般的に、その粘性溶液は適切な流動値を持つべきであり、そして粘膜の十分な風潤を確保すべきである。

カルシトニンa)及び膨潤性ポリマーb)並びに賦形剤を溶液中に含む医薬組成物を投与することは可能である。この液体投与形は、ドロップアプリーケーターによる便利な方法により鼻に適用することによって患者に投与され得る。医薬組成物はまた、使用する前、活性剤を含まないが、しかし膨潤性ポリマー及び賦形剤、たとえばメチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース及びソルビトール又は塩化ナトリウムを含む前もって調製された溶液に凍結乾燥されたカルシトニンを添加し、そして続いてその混合物を鼻に適用することによって、その場で調製され得る。本発明はまた、ヒトカルシトニンの鼻への投与のための医薬組成物の使用にも関する。

次の例は発明を例示するものであって、制限す

ドロップアプリーケーターを用いて、鼻にその粘性溶液を適用することができる。

本発明の医薬組成物は、好ましくは等張であり、そして浸透圧は260~3080 mOsm/kgである。

所望の粘度範囲は、成分b)の適切な量の添加により調節され得る。粘度が低すぎる場合、その流体は鼻腔からすばやく流出する。粘度が高すぎる場合、その流体は粘着性であり、そして適用するのに困難である。約0.2~3%のメチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロース(DP:約200~1000, MS:約1.4~2.0)を含む水溶液は、特に適切な粘度範囲を有する。20℃での適切な粘度は、約5~5000 mPa・s、好ましくは20~300 mPa・s及び最も好ましくは20~100 mPa・s(25℃)の大きさの程度である。対照は、Hager, 第Ⅵ巻、115~118に与えられた正確な説明により作られ、ここで前記説明においては、それぞれの粘度増強性膨潤性ポリマーの濃度の関数としての所望の粘度の水溶液の調製法が記載されている。活性薬物、

るものではない。

例1

a) 凍結乾燥された活性薬物の調製

成分

| | |
|-------------|---------|
| CIBACALCIN® | 10.0 mg |
| マンニトール | 10.0 mg |

CIBACALCIN(ヒトカルシトニン)10mg及びマンニトール10mgを、室温で、蒸留水2.0 ml中に室温下で溶解する。そのpHを、1N水性NaOH約4mgにより4.5に調整する。その溶液を、膜フィルター(0.2 µmの孔サイズ)を通して殺菌条件下で伊過し、そしてその殺菌溶液を、殺菌されたガラスバイアル中に満たす。そのバイアルを-40℃で凍結し、そして凍結乾燥装置中で凍結乾燥せしめる。

b) 膨潤性ポリマーを含む溶液の調製

成分

| | |
|----------------------|----------|
| Methocel® 90HG4000cP | 50.0 mg |
| ソルビトール | 500.0 mg |
| 塩化ベンズアルコニウム | 1.0 mg |

蒸留水

10.0g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel)、ソルビトール及び塩化ベンズアルコニウムを、蒸留水中で混合する。その混合物を50で攪時間、膨潤せしめ、そして次にその粘性溶液を、10μの孔サイズを有するScrynel[®] フィルターを通して戸過する。その戸過された溶液を、ガラスバイアル中に充填し、そしてたとえばオートクレーブにより殺菌する。その殺菌溶液のpHは6〜7である。

c) CIBACALCIN鼻用溶液(凍結乾燥された

Cibaenalein 2.0mg/膨潤性ポリマー溶液 0.4mg)の調製及び適用

a)で調製された、凍結乾燥された活性薬分を含む1つのバイアルをb)で調製された溶液2.0ml中に溶解する。その溶液のpHは、凍結乾燥された薬物のpHに相当する。粘性CIBACALCIN溶液0.4mlを、ドロップアプリーケーターにより、樹にされた患者の鼻(両鼻孔)に適用する。

例2

a) 例1 a)に従って、凍結乾燥された活性薬物製剤を、Cibaenalein(マンニトールの添加を含まない)10mg、Cibaenalein 10mg及びマンニトール30mg、並びにCibaenalein 10mg及びマンニトール10mg及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel[®])2mgから調製する。凍結乾燥されるべきそれぞれの溶液のpHを、希釈された水酸化ナトリウム水溶液により3.5〜6.0に調製する。

b) 例1 b)に記載のようにして、膨潤性ポリマーを含む溶液を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel)20〜100mg、ソルビトール500mg及び塩化ベンズアルコニウム1.0mg、又はヒドロキシプロピルセルロース(Klucel[®])20〜100mg、ソルビトール500mg及び塩化ベンズアルコニウム1.0mgから調製する。

c) 例1 c)の方法に従って、b)で調製された溶液を、a)で調製された、凍結乾燥された薬物製剤に添加し、そして鼻に適用する。

以下余白

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 277 462
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 87810769.7

51

Int. Cl. 4: A61K 37/30, A61K 9/08

22

Anmeldetag: 18.12.87

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaaten:
ES + GR.

30

Priorität: 23.12.86 CH 5200/86

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.08.88 Patentblatt 88/32

84

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71

Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)

72

Erfinder: Geller, Leo, Dr.
Rudolf Wackernagel-Strasse 14
CH-4125 Riehen(CH)
Erfinder: Glanzmann, Peter
J.J. Balmerstrasse 7
CH-4053 Basel(CH)

54

Nasale Lösungen.

57

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von wässrigen Lösungen für die nasale Verabreichung von humanem Calcitonin in dosierbaren Mengen, Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen und deren Verwendung.

Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält.

- a) eine therapeutisch wirksame Menge von humanem Calcitonin oder einem Derivat davon,
- b) viskositätserhöhende Quellmittel und
- c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit gegebenenfalls isotonischen Zusätzen und/oder zusätzlichen Hilfsstoffen.

EP 0 277 462 A1

Nasale Lösungen

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen in Form von wässrigen Lösungen für die Verabreichung von humanem Calcitonin sowie Verfahren zur Herstellung dieser pharmazeutischen Zusammensetzungen und deren Verwendung.

Calcitonine gehören zur Wirkstoffgruppe der Nebenschilddrüsenhormone und bestehen aus langkettigen Polypeptiden mit unterschiedlicher Aktivität. Bestimmte Calcitonine, z.B. Human-, Salm- und Aalcalcitonin, sind synthetisch herstellbar, kommerziell erhältlich und allgemein für die Behandlung diverser Krankheiten verwendbar, z.B. Pagetsche Krankheit, Hypercalcämie oder Osteoporose.

Wie auch bei anderen Polypeptiden, z.B. Insulin, sind enterale Verabreichungsformen problematisch. So werden Calcitonine schnell abgebaut und nur langsam von Körperflüssigkeiten aufgenommen. Daher waren bisher für solche Wirkstoffe nur parenterale Verabreichungsformen üblich. Diese Verabreichungsformen, insbesondere i.m. oder i.v., sind auch problematisch, da sie sich nur bedingt für die Selbstmedikation eignen und schmerzhaft sein können. Daher besteht das Bedürfnis nach bequemeren Verabreichungsformen, welche dem Patienten eine leicht handzuhabende Selbstmedikation mit einer der effektiven klinischen Behandlung entsprechenden Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs ermöglichen.

In der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-3,335,086 sind Nasalpräparate, z.B. Tropfen und Sprays, für die Applikation von Calcitonin beschrieben. Generell haben Tropfen und Sprays bei der nasalen Applikation den Nachteil, dass die Flüssigkeit zu schnell abläuft.

In der U.S. Patentschrift 4,294,829 wird vorgeschlagen, statt Tropfen oder Sprays pulverförmige Mischungen von Calcitonin mit Methylcellulose in die Nase zu applizieren. Generell ist die nasale Verwendung von Pulvern wegen der Reizwirkung besonders auf trockene Schleimhäute nachteilig. Ausserdem lassen sich Pulver relativ ungenau dosieren, wenn sie nasal beispielsweise mit einer Sprühvorrichtung appliziert werden müssen.

In der publizierten japanischen Patentanmeldung Sho-61-126014 sind viskose wässrige Lösungen mit Calcitonin, z.B. Salmcalcitonin, beschrieben, welche Hydroxypropylcellulose als Quellmittel enthalten. Bei Verwendung von Humancalcitonin sind diese durch Zufügen des Calcitonins zu einer Hydroxypropylcellulose-Lösung erhältlichen Lösungen nachteilig: In Helvetica Chimica Acta (P. Sieber et al.) Vol. 53, Fasc. 8 (1970), Nr. 255, SS. 2135-2150, insbesondere SS. 2141-

2142, ist die Bildung von Assoziaten, insbesondere von Fibrillen, von Humancalcitonin in wässriger Lösung beschrieben. Solche Assoziante vermindern die Resorptionsfähigkeit von Humancalcitonin.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass sich durch Lyophilisieren und Auflösen des Lyophilisats von Humancalcitonin in wässriger Lösung die Bildung von Fibrillen vermeiden lässt und pharmazeutische Zusammensetzungen in Form einer wässrigen Lösung für die nasale Verabreichung von Calcitonin in gut dosierbaren Mengen herstellen lassen. Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält.

a) eine therapeutisch wirksame Menge von lyophilisiertem Humancalcitonin oder einem Derivat davon,

b) viskositätserhöhende Quellmittel und

c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit gegebenenfalls isotonischen Zusätzen und/oder zusätzlichen Hilfsstoffen.

Die weiter vorn und im folgenden genannten allgemeinen Begriffe haben im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Der im Zusammenhang mit organischen Resten oder Gruppen, z.B. Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkanoyl etc., verwendete Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass solche organischen Reste oder Gruppen, falls nicht ausdrücklich anders definiert, bis einschliesslich 7 und bevorzugt bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Der Begriff "Humancalcitonin" wird in vorliegender Beschreibung im breiten Sinne verwendet und soll nicht nur natürliches Humancalcitonin gemäss Helv. Chim. Acta Vol. 53 loc. cit., welches auch synthetisch herstellbar ist, sondern auch dessen pharmazeutisch annehmbaren Derivate und Analoga, z.B. solche, worin ein oder mehrere der in den natürlichen Verbindungen vorkommenden Aminosäurereste ersetzt sind oder die N- oder C-terminale Gruppe strukturell geändert wurde, umfassen.

Humancalcitonin kann in freier Form oder als pharmazeutisch akzeptables Salz oder als Komplex, z.B. als pharmazeutisch akzeptables Säureadditionssalz, vorliegen. Solche Salze und Komplexe sind bekannt und besitzen eine gleichwertige Aktivität und Verträglichkeit wie die freien Formen. Geeignete Säureadditionssalze sind z.B. die Hydrochloride oder Acetate.

Viskositätserhöhende Quellmittel sind beispielsweise hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate sowie hydrophile Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyäthylenglycole oder Polyvinylalkohole oder Mischungen dieser Hilfsstoffe.

Hydrophile, partiell verätherte Cellulosederivate

sind z.B. Niederalkyläther der Cellulose mit einem durchschnittlichen molaren Substitutionsgrad (MS) grösser als eins und kleiner als drei und einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von ca. 100-5000.

Der Substitutionsgrad ist ein Mass für die Substitution der Hydroxygruppen durch Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit. Der durchschnittliche molare Substitutionsgrad (MS) ist ein gemittelter Wert und gibt die Anzahl der Niederalkoxygruppen pro Glucoseeinheit im Polymerisat an.

Der durchschnittliche Polymerisationsgrad (DP) ist ebenfalls ein gemittelter Wert und gibt die durchschnittliche Anzahl an Glucoseeinheiten im Cellulosepolymerisat an.

Niederalkyläther der Cellulose sind z.B. Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der die Celluloseketten bildenden Glucoseeinheit und gegebenenfalls an der zweiten und dritten sekundären Hydroxygruppe durch C₁-C₄-Alkylgruppen, insbesondere Methyl oder Äthyl, oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen, z.B. 2-Hydroxyäthyl, 3-Hydroxy-n-propyl, Carboxymethyl oder 2-Carboxyäthyl, substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind vorzugsweise Cellulosederivate, die an der Hydroxymethylgruppe (primäre Hydroxygruppe) der Glucoseeinheit durch die genannten C₁-C₄-Alkyl- oder durch substituierte C₁-C₄-Alkylgruppen und an der zweiten und gegebenenfalls dritten sekundären Hydroxygruppe durch Methyl- oder Äthylgruppen substituiert sind.

Geeignete Niederalkyläther der Cellulose sind insbesondere Methylcellulose, Äthylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Äthylhydroxyäthylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose (in Salzform z.B. als Natriumsalz) oder Methylcarboxymethylcellulose (ebenfalls in Salzform z.B. als Natriumsalz).

Bevorzugte Niederalkyläther der Cellulose sind Methylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0), Hydroxyäthylcellulose (DP: ca. 120-1200, MS: ca. 1,2-2,5) Hydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-3000, MS: ca. 1,0-3,0) und Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0).

Hydrophile Polyacrylate, welche als viskositäts erhöhende Quellmittel verwendbar sind, haben ein mittleres Molekulargewicht von ca. $8,6 \times 10^5$ bis $1,0 \times 10^6$. Die Polyacrylsäureketten tragen mehr oder weniger zahlreiche kurze Seitenketten, wodurch sich die einzelnen Handelsformen neben unterschiedlichen Molekulargewichten unterscheiden. Bevorzugt sind neutralisierte, z.B. mit verdünnter wässriger Natronlauge, Polyacrylsäurederivate der Handelsform Carbopol® - (Goodrich), z.B. Carbopol 934 P oder Carbopol

940.

Geeignete Polymethacrylate sind ebenfalls quellfähig und haben ein mittleres Molekulargewicht von mehr als $1,0 \times 10^6$. Bevorzugt verwendbare Handelsformen sind die Polymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern vom Eudragit®-Typ, z.B. Eudragit L oder Eudragit S (Röhm GmbH).

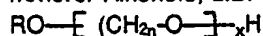
Geeignete Polyäthylenglycole haben ein mittleres Molekulargewicht von ca. 400, bis 600. Bevorzugt sind Handelsformen mit pharmazeutischen Qualitäten, z.B. Polyäthylenglycol wie Lutrol® - (BASF), Polydiol®, Polywachs® (Hüls), Polyglykol®, Lanogen® (Höchst), Carbowax® (Union Carbide), Plurocol® (Wyandotte) oder Tetronic® - (Kuhlmann).

Geeignete Polyvinylalkohole haben ein mittleres Molekulargewicht von ca. 28000 bis 40000 und die Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Band VIIa, S. 833-834, im folgenden "Hager", beschriebenen Eigenschaften und Qualitäten.

Die Trägerflüssigkeit hat einen pH-Wert kleiner als 6, der sich nach Auflösen der festgelegten Wirkstoffmenge des Calcitoninlyophilisats in der vorgesehenen Flüssigkeitsmenge einstellt. Je nach Art und Herstellung des verwendeten Wirkstoffs kann der pH-Wert nach Auflösung des Wirkstoffs in der Trägerflüssigkeit zwischen 3 und 6 betragen.

Die Trägerflüssigkeit enthält vorzugsweise isotonische Zusätze, z.B. ionische isotonische Zusätze wie Kochsalz, oder nichtionische isotonische Zusätze wie Sorbit, Mannit oder Glucose (Gerüstbildner) und zwar in der zur Herstellung von isotonischen Lösungen üblichen Konzentration, welche z.B. in "Hager" Band VIIa SS. 225-239 angegeben ist. Insbesondere wird als Trägerflüssigkeit Calcium-freie, isotonische Kochsalz- oder Sorbitlösung verwendet.

Die Trägerflüssigkeit kann ausserdem weitere pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe enthalten, z.B. Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, oder oberflächenaktive Mittel zur Verbesserung des Fliessverhaltens, insbesondere nicht-ionische Tenside aus der Gruppe Polyoxyalkylenäther höherer Alkohole, z.B. der allgemeinen Formel



worin RO der hydrophobe Rest eines höheren Alkohols, z.B. Lauryl- oder Cetylalkohol, eines Alkylphenols, oder eines Sterols, z.B. Lanosterol, Dihydrocholesterol oder Cholesterol, ist, sowie Mischungen von zwei oder mehreren solchen Äthern. Bevorzugte Polyoxyalkylenäther sind Polyoxyäthylen- und Polyoxypropylenäther mit hydrophoben Gruppen (d.h. worin n in der o.e. Formel 2 oder 3 ist), besonders Lauryl-, Cetyl und Cholesterolpolyoxyäthylen- und -polyoxypropylenäther, sowie Mischungen von zwei

oder mehreren solchen Aethern.

Die Hydroxygruppen am endständigen Alkylenrest dieser oben erwähnten Polyäther können teilweise oder vollständig acyliert sein, z.B. mit Acylresten aliphatischer Carbonsäure, wie z.B. Essigsäure.

Bevorzugte Polyäther haben ein hydrophil-lipophil Verhältnis (HLB-Gruppennummer) von ca. 10 bis ca. 20, speziell von ca. 12 bis ca. 16.

Besonders geeignete Polyäther haben einem Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyalkylenteil (Klammerausdruck in der obigen Formel) zwischen 4 und 75, besonders zwischen 8 und 30 und ganz besonders zwischen 16 und 26. Die Polyäther können gemäss bekannten Methoden erhalten werden. Eine grosse Auswahl solcher Produkte steht kommerziell zur Verfügung und wird z.B. von der Firma Amerchol unter dem Markennamen Solulan®, von den Firmen KAO Soap, ICI und Atlas unter dem Markennamen Emalex®, Brij® und Laureth® und von der Firma Croda unter dem Markennamen Cetomacrogol® verkauft.

Geeignete oberflächenaktive Mittel sind ausserdem insbesondere nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyäthylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyäthylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyäthylenglycol-Fettsäureester wie Polyoxyäthylstearat, Polyäthylenglycol-4-stearat, Polyäthylenglycol-2000-stearat, insbesondere ÄthylenoxidPropylenoxid Blockpolymere vom Typ Plurionics® (Wyandotte).

Die Trägerflüssigkeit kann noch weitere pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe enthalten, z.B. ätherische Öle zur Verbesserung des Geruchs, z.B. Menthol, Paraffin oder Glycerin zur Verbesserung des Fliessverhaltens, Zucker und/oder Süsstoffe zur Verbesserung des Geschmacks, Aromastoffe etc.

Die nasale Applikation der pharmazeutischen Zusammensetzungen ermöglicht eine komfortable und einfache Verabreichung von Humancalcitonin durch den Patienten selbst, so dass die bisher übliche parenterale Verabreichung durch den behandelnden Arzt entfallen kann.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen zeichnen sich durch gute Verträglichkeit und lange Verweildauer des Wirkstoffs am Anwendungsort aus. Die hohe Viskosität der zu applizierenden wässrigen Lösung bewirkt eine lange Verweildauer auf den Schleimhäuten und damit eine besonders gute Resorption des Wirkstoffs.

Die nasal zu applizierende wässrige Lösung, enthaltend Humancalcitonin, senkt den Plasma-Calcium- und den Plasma-Phosphatspiegel im Blut

von Warmblütern (Menschen und Tiere) und kann daher zur Behandlung von Hypercalcämie und/oder Knochenkrankheiten wie Pagetsche Krankheit oder Osteoporose verwendet werden.

Die zu applizierende Dosis Humancalcitonin und die Konzentration des Wirkstoffs in der pharmazeutischen Zusammensetzung hängt von der zu behandelnden Krankheit ab und dem Zustand des Patienten.

Die Resorption von Humancalcitonin (bestimmbar als Blutplasma-Konzentration), ist nach nasaler Verabreichung überraschend hoch. Sie kann sogar höhere Werte als entsprechende Werte erreichen, welche man nach intramuskulärer Injektion bestimmt. Die zu verabreichende Dosismenge kann ein Mehrfaches der bekannten Dosis-mengen betragen, welche z.B. bei intramuskulärer Verabreichung üblich sind.

Bisher wurden bei s.c. oder i.m. Injektionen von Humancalcitonin, Einzeldosen von ca. 0,5 mg Wirkstoff ca. 1x täglich bis 3x in der Woche verabreicht. Die erfindungsgemässen nasale Verabreichung wird im Behandlungszeitraum Dosen von ca. 1,0-10,0 mg bei einer Frequenz von ca. 1x täglich bis ca. 3x in der Woche, erfordern. Man kann die oben erwähnten Dosen bei einer einzigen Verabreichung applizieren, d.h. bei der Behandlung werden nasale Einzeldosen, enthaltend 1,0-10,0 mg Calcitonin verabreicht. Als Alternative können diese Dosismengen auch über 2 bis 4 Verabreichungen pro Tag verteilt werden. Das Gesamtvolumen der Zusammensetzung für die nasale Verabreichung beträgt vorzugsweise ca. 0,1 bis 0,5 ml.

Die vorliegende Erfindung betrifft vorzugsweise ein pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer wässrigen Lösung für die nasale Applikation von synthetischem Humancalcitonin und einem Viskositätsbereich von ca. 20-300 mPasec (25°C). Diese pharmazeutische Zusammensetzung enthält bevorzugt:

a) eine therapeutisch wirksame Menge von synthetischem Humancalcitonin,

b) ca. 0,2-3,0 Gew.% Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0) und

c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit isotonischen Zusätzen.

Die vorliegenden Erfindung betrifft in erster Linie eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer wässrigen Lösung für die nasale Applikation von synthetischem Humancalcitonin mit einem Viskositätsbereich von ca. 20-100 mPasec (25°C). Diese pharmazeutische Zusammensetzung enthält:

a) eine therapeutische wirksame Menge von synthetischem Humancalcitonin,

b) ca. 0,5-1,0 Gew.% Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 bis 1000, MS: ca. 1,4-2,0) und

c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit isotonischen Zusätzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Form einer calcitonin-haltigen wässrigen Lösung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Komponenten bestehend aus

a) eine therapeutische wirksamen Menge von lyophilisiertem Humancalcitonin oder einem Derivat davon,

b) viskositätserhöhende Quellmittel und

c) eine wässrige Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls isotonische Zusätze und/oder zusätzliche Hilfstoffe enthält, in an sich bekannter Weise, in beliebiger Reihenfolge der Komponenten, gleichzeitig oder nacheinander, vermischt.

In einer bevorzugten Ausführungen des Verfahrens stellt man das Lyophilisat des Humancalcitonins her, z.B. indem man das Calcitonin mit der erforderlichen Menge an nichtionischem isotonischem Zusatz (Gerüstbildner), z.B. Mannit, in dest. Wasser löst, die Lösung mit verdünnter wässriger Base, z.B. Natronlauge, auf einen pH von ca. 4-6 bringt, sterilfiltriert und anschliessend lyophilisiert. Das wirkstoffhaltige Lyophilisat wird zu einer Lösung (Schleim) enthaltend das Quellmittel, z.B. Methylhydroxypropylcellulose oder Methylcellulose, und gegebenenfalls weitere isotonische Zusätze wie Sorbit und Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid gegeben und gelöst. Diese schleimartige Lösung kann sich der Patient mittels Tropfpipette in die Nase applizieren.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind vorzugsweise isotonisch, wobei der osmotische Druck zwischen 260 und 380 mOsm/kg variieren kann.

Der gewünschte Viskositätsbereich kann durch Zugabe geeigneter Mengen der Komponente b) eingestellt werden. Bei zu niedriger Viskosität läuft die Flüssigkeit zu schnell ab. Bei zu hoher Viskosität wird die Flüssigkeit zäh und lässt sich schlecht applizieren. Einen besonders geeigneten Viskositätsbereich besitzen wässrige Lösungen mit ca. 0,2-3% Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200-1000, MS: ca. 1,4-2,0). Die entsprechenden Viskositäten liegen bei 20°C in der Grössenordnung von ca. 5-5000 mPasec insbesondere 20-300 mPasec, und vor allem 20-100 mPasec (25°C). Auf die in Hager Band VII S. 115-118 angegebenen genauen Vorschriften, worin die Herstellung von wässrigen Lösungen gewünschter Viskosität in Abhängigkeit von der Konzentration des betreffenden viskositätserhöhenden Quellmittels beschrieben ist, wird verwiesen. Durch

Zugabe von Wirkstoff, osmotischen Salzen, oberflächenaktiven Mitteln und anderen Zusätzen können sich die Viskositätswerte der reinen Lösungen mit Quellmitteln verändern. Generell müssen die viskosen Lösungen genügendes Fliessvermögen besitzen und eine ausreichende Benetzung der Nasenschleimhäute gewährleisten.

Es können die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate verabreicht werden, welche die genannten Komponenten Calcitonin a) und Quellmittel b) nebst Zusätzen gelöst enthalten. Diese flüssige Darreichungsform kann dem Patienten nasal in üblicher Weise, mit einer Tropfpipette, verabreicht werden. Der Patient kann sich die Lösung in der vorgesehenen Menge selbst verabreichen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch *in-situ* zubereitet werden, z.B. indem man eine zuvor hergestellte Lösung ohne Wirkstoff aber mit Quellmittel und Zusatzstoffen, z.B. mit Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose und Sorbit oder Natriumchlorid, vor der Anwendung mit einem Lyophilisat des betreffenden Calcitonins versetzt und die Mischung anschliessend nasal appliziert. Die Verwendung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen für die nasale Verabreichung von Humancalcitonin ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die folgenden Beispiele illustrieren den Anwendungsbereich und die Operabilität der Erfindung ohne diese zu beschränken. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Beispiel 1:

a) Herstellung des Wirkstofflyophilisates

| | | | |
|----|--------------------|--------------------|---------|
| 40 | <u>Komponenten</u> | <u>CIBACALCIN®</u> | 10.0 mg |
| | Mannit | 10.0 mg | |

10 mg CIBACALCIN (Humancalcitonin) und 10 mg Mannit werden bei Raumtemperatur unter Stickstoff in 2.0 ml dest. Wasser gelöst. Der pH-Wert wird mit ca. 4 mg 1N wässriger NaOH auf 4.5 gestellt. Die Lösung wird durch ein steriles Membranfilter (0.2 µm Porengrösse) sterilfiltriert und die sterile Lösung in eine sterile Glasviale abgefüllt. Die Vialle wird bei -40° eingefroren und in einer Gefriertrocknungsapparatur lyophilisiert.

b) Herstellung der quellmittelhaltigen Lösung

Komponenten Methocel® 90 HG 4000 cP 50.0 mg
 Sorbit 500.0 mg
 Benzalkoniumchlorid 1.0 mg
 Dest. Wasser 10.0 ml

Methylhydroxypropylcellulose (Methocel), Sorbit und Benzalkoniumchlorid werden in dest. Wasser vermischt. Man lässt mehrere Stunden bei 5° quellen und filtriert danach die viskose Lösung durch einen Scrynel® Filter mit einer Porengrösse von 10 Mikron. Die filtrierte Lösung wird in eine Glasviale abgefüllt und sterilisiert, z.B. in einem Autoklaven. Der pH-Wert der sterilisierten Lösung liegt bei pH 6-7.

b) Herstellung und Applikation der nasalen CIBACALCIN-Lösung (2.0 mg Cibacalcinlyophilisat/0.4 ml quellmittelhaltige Lösung

1 Vialie mit gemäss Beispiel 1 a) hergestelltem Wirkstoff-Lyophilisat wird in 2.0 ml gemäss Beispiel 1 b) hergestelltem quellmittelhaltigem Lösungsmittel aufgelöst. Der pH-Wert der Lösung entspricht demjenigen des Lyophilisates. 0.4 ml der schleimigen CIBACALCIN-Lösung werden mit einer Tropfpipette dem liegenden Patienten in die Nase (beide Nasenlöcher) appliziert.

Beispiel 2:

a) Analog Beispiel 1 a) lassen sich Wirkstofflyophilisate aus 10 mg Cibacalcin (ohne Mannitzusatz), 10 mg Cibacalcin mit 30 mg Mannit und 10 mg Cibacalcin mit 10 mg Mannit und 2 mg Methylhydroxypropylcellulose (Methocel®) herstellen, wobei man den pH-Wert der zu lyophilisierenden Lösung mit verdünnter, wässriger Natronlauge auf pH 3,5 bis 6,0 einstellt.

b) Analog Beispiel 1 b) lassen sich quellmittelhaltige Lösungen aus 20 bis 100 mg Methylhydroxypropylcellulose (Methocel), 500 mg Sorbit und 1,0 mg Benzalkoniumchlorid oder aus 20 bis 100 mg Hydroxypropylcellulose (Klucel®), 500 mg Sorbit und 1,0 mg Benzalkoniumchlorid herstellen.

c) Analog Beispiel 1 c) wird ein Wirkstofflyophilisat mit den in Beispiel 2 a) genannten Zusammensetzungen mit einer quellmittelhaltigen Lösung mit den in Beispiel 2 b) angegebenen Zusammensetzungen versetzt und nasal appliziert.

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von Humancalcitonin oder einem Derivat davon,
 - b) viskositätserhöhende Quellmittel und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit gegebenenfalls isotonischen Zusätzen und/oder zusätzlichen Hilfsstoffen,
 dadurch erhältlich, dass man das Humancalcitonin oder ein Derivat davon in Form eines Lyophilisats, viskositätserhöhende Quellmittel und eine wässrige Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls isotonische Zusätze und/oder zusätzliche Hilfsstoffe enthält, in beliebiger Reihenfolge der Komponenten gleichzeitig oder nacheinander vermischt.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von synthetischem Humancalcitonin,
 - b) ca. 0,8 - 4 Gew. % Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 - 1000, MS: ca. 1,4 - 2,0) und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit isotonischen Zusätzen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von synthetischem Humancalcitonin,
 - b) ca. 1,0 - 3,0 Gew. % Methylcellulose oder Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 bis 1000, MS: ca. 1,4 - 2,0) und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit isotonischen Zusätzen.
4. Lyophilisate zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss Anspruch 1.
5. Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss Anspruch 1 in Form von wässrigen Lösungen für die nasale Verabreichung von Calcitonin.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Form einer calcitoninhaltenen wässrigen Lösung, dadurch gekennzeichnet, dass man die Komponenten bestehend aus
 - a) einer therapeutisch wirksamen Menge von Calcitonin oder einem Derivat davon,
 - b) viskositätserhöhende Quellmittel und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls isotonische Zusätze und/oder zusätzliche Hilfsstoffe enthält, in an sich bekannter Weise, in beliebiger Reihenfolge der Komponenten, gleichzeitig oder nacheinander, vermischt.
7. Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge von Calcitonin oder einem Derivat davon zur Herstellung eines Arzneimittels für die nasale Applikation.

Patentansprüche für die folgenden Vertragsstaaten:
ES and GR

1. Verfahren zur Herstellung von pharmazeuti-
schen Zusammensetzungen enthaltend 5
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von Human-
calcitonin oder einem Derivat davon,
 - b) viskositätserhöhende Quellmittel und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit gegebenen-
falls isotonischen Zusätzen und/oder zusätzlichen 10
Hilfsstoffen,
dadurch gekennzeichnet, dass man das Humancal-
citonin oder ein Derivat davon in Form eines Lyo-
philisats, viskositätserhöhende Quellmittel und eine
wässrige Trägerflüssigkeit, welche gegebenenfalls 15
isotonische Zusätze und/oder zusätzliche Hilfs-
stoffe enthält, in beliebiger Reihenfolge der Kom-
ponenten gleichzeitig oder nacheinander vermischt.
2. Verfahren zur Herstellung von pharmazeuti-
schen Zusammensetzungen gemäss Anspruch 1 20
enthaltend
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von
synthetischem Humancalcitonin,
 - b) ca. 0,8 - 4 Gew. % Methylcellulose oder
Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 - 1000, 25
MS: ca. 1,4 - 2,0) und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit
isotonischen Zusätzen.
3. Verfahren zur Herstellung von pharmazeuti-
schen Zusammensetzungen gemäss Anspruch 1 30
enthaltend
 - a) eine therapeutisch wirksame Menge von
synthetischem Humancalcitonin,
 - b) ca. 1,0 - 3,0 Gew. % Methylcellulose oder
Methylhydroxypropylcellulose (DP: ca. 200 bis 35
1000, MS: ca. 1,4 - 2,0) und
 - c) eine wässrige Trägerflüssigkeit mit
isotonischen Zusätzen.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 87 81 0769

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4) |
| X | EP-A-0 183 527 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO.) * Seite 2, Zeilen 10-13; Seite 2, Zeilen 21-27; Seite 3, Zeile 20 - Seite 4, Zeile 4; Seite 8, Zeilen 1-8; Ansprüche 1-8 * | 1,4-7 | A 61 K 37/30 A 61 K 9/08 |
| Y | --- | 2,3 | |
| X | GB-A-2 142 335 (CIBA-GEIGY) * Seite 2, Zeilen 114-122; Seite 3, Zeilen 8-29 * | 1,4-7 | |
| Y | --- | 2,3 | |
| X | FR-A-2 312 260 (CIBA-GEIGY) * Seite 3, Zeile 31 - Seite 4, Zeile 34; Ansprüche 1-16 * | 1,4-7 | |
| Y | --- | 2,3 | |
| X | EP-A-0 115 627 (ARMOUR PHARMACEUTICAL CO.) * Seite 3, Zeilen 18-26; Seite 6, Zeile 10 - Seite 7, Zeile 16; Ansprüche 1-10 * | 1-3,5-7 | |
| Y | --- | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4) |
| Y | EP-A-0 193 372 (TEIJIN LTD) * Spalte 11, Zeilen 18-27 * | 1-7 | A 61 K |
| Y | --- | | |
| Y | EP-A-0 187 361 (HOECHST AG) * Seite 6, Zeile 32; Ansprüche 1-12 * | 1-7 | |
| Y | --- | | |
| Y | GB-A-2 176 105 (SANDOZ AG) * Seite 5, Zeilen 40-55 * | 1-7 | |
| | --- | | |
| | -/- | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 19-04-1988 | Prüfer TZSCHOPPE, D. A. |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |
| T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | | | |



| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4) |
| D, Y | CHEMICAL ABSTRACTS, Band 105, 1986, Seite 375, Zusammenfassung Nr. 120813a, Columbus, Ohio, US; & JP-A-61 126 014 (TEIJIN LTD.) 13-06-1986 * Zusammenfassung * ----- | 1-7 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4) |
| | | | |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 19-04-1988 | Prüfer TZSCHOPPE, D.A. |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |